This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61K 9/48, 47/14, 47/26, 47/44

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/01786

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Januar 1995 (19.01.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02248

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1994 (08.07.94)

(30) Prioritätsdaten:
P 43 22 826.7 8. Juli 1993 (08.07.93) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: GALENIK LABOR FREIBURG GMBH [DE/DE]; DR. U. POSANSKI, Hanferstrasse 9, D-79108 Freiburg (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: POSANSKI, Ulrich [DE/DE]; Auwaldstrasse 97, D-79110 Freiburg (DE).

(74) Anwalt: WEISERT, Annekäte; Kraus, Weisert & Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, D-80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR HARDLY SOLUBLE ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE FÜR SCHWERLÖSLICHE WIRKSTOFFE

(57) Abstract

Pharmaceutical compositions for hardly soluble active substances and a process for producing said pharmaceutical compositions are disclosed. Polyglycerine fatty acid esters or sorbitan fatty acid esters in combination with lipophilic additives and non-ionic surfactants are used as solubilisers.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate für schwerlösliche Wirkstoffe sowie Verfahren zur Herstellung dieser Präparate. Als Solubilisierungsmittel verwendet man Polyglycerinfettsäureester oder Sorbitanfettsäureester in Kombination mit lipophilen Hilfsstoffen und nicht-ionischen Tensiden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Pharmazeutische Präparate für schwerlösliche Wirkstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate für schwerlösliche Wirkstoffe sowie Verfahren zur Herstellung dieser Präparate.

Generell bietet die Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffs durch orale Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln oder Dragées, Vorteile gegenüber anderen, z.B. parenteralen Darreichungsformen. Rein subjektiv werden Krankheiten, die durch Injektionen behandelt werden müssen, als gravierender im Vergleich mit anderen Krankheiten empfunden, bei denen die Verabreichung von Tabletten, Kapseln oder Dragées kaum wahrgenommen wird. Besonders vorteilhaft ist die Eignung solcher Darreichungsformen zur Verabreichung durch den Patienten selbst, während parenterale Darreichungsformen, abgesehen von wenigen Ausnahmen, vom Arzt bzw. beauftragtem medizinischem Hilfspersonal appliziert werden müssen.

Nach Verabreichung und Zerfall einer oralen Darreichungsform wirkt die Flüssigkeit des Gastrointestinaltrakts, z.B. Magen- oder Darmsaft, auf den Wirkstoff ein. Viele oral zu applizierende Wirkstoffe haben lipophile Eigenschaften und sind daher im wässrigen Milieu des Gastrointestinaltrakts schlecht löslich. Es mindert sich dann die resorptionsfähige Menge des Wirkstoffs, so dass seine Bioverfügbarkeit abnimmt. Dies erfordert generell eine höhere Dosierung des zu applizierenden Wirkstoffes. Die Folge sind erhöhte biologische Variabilität und unerwünschte Schwankungen in der Wirksamkeit.

Zur Verbesserung der Löslichkeit sind für schwerlösliche Wirkstoffe sogenannte Löslichkeitsvermittler beschrieben, z.B. hydrophile Kosolvenzien wie Ethanol, Propylenglycol, flüssige Polyethylenglycole oder lipophile Löslichkeitsvermittler wie Lecithin, Fettsäurepolyglycolester oder Fettsäureglycerinpolyglycolester. Die Verwendung solcher Löslichkeitsvermittler ist wegen verminderter Verträglichkeit und mangelnder Stabilität der Darreichungsform, z.B. Entmischungseffekten, problematisch.

Man hat daher in der Deutschen Offenlegungsschrift 40 05 190 die Verwendung von Glycerinfettsäurepartialestern oder Partialestern von Propylenglycol vorgeschlagen. Diese

Hilfsstoffe (Co-Tenside) sind nachteilig, da sie nur in dem engen HLB-Bereich von 2 bis 3 erhältlich sind. Dies erlaubt nur eine beschränkte Variation der Mengenverhältnisse der Bestandteile der Trägerzusammensetzung zwecks Anpassung an die unterschiedlichen Löslichkeiten der zu solubilisierenden Wirkstoffe.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch Auswahl besonders geeigneter Hilfsstoffe die Löslichkeit, Resorptionsfähigkeit und folglich auch die Bioverfügbarkeit von oral zu applizierenden Wirkstoffen zu erhöhen bzw. zu verbessern.

Diese Aufgabenstellung wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche eine besonders vorteilhafte pharmazeutische Zusammensetzung zur verbesserten Solubilisierung eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs in der Trägerzusammensetzung betrifft. Die Trägerzusammensetzung gemäss vorliegender Erfindung besteht aus folgenden Komponenten:

a) ca. 10-50 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden Co-Tensids, mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht kleiner als 10 (HLB-Wert nach Griffin), ausgewählt aus der Gruppe Polyglycerinfettsäureester und Sorbitanfettsäureester;

b) ca. 5-40 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden pharmazeutisch gebräuchlichen Öls, welches ein Triglycerid als wesentliche lipophile Komponente enthält; und

c) ca. 10-50 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden nicht-ionischen Tensids mit einem HLB-Wert grösser als 10;

und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen.

Ausserdem ist das Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit einem solubilisierten, in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff in einer Trägerzusammensetzung mit den genannten Komponenten Gegenstand der Erfindung. Diese pharmazeutische Zusammensetzung ist zur Abfüllung in oralen Dosiseinheitsformen, z.B. in Stärke-, Hartgelatine- oder Weichgelatinekapseln, geeignet.

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten Begriffe sind im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung wie folgt definiert:

Der Begriff pharmazeutische Zusammensetzung definiert das Gemisch eines solubilisierten, in Wasser schwerlöslichen pharmazeutischen Wirkstoffs oder Wirkstoffgemisches in einer Trägerzusammensetzung mit den genannten Komponenten, welches sich zu oralen Darreichungsformen, vorzugsweise Stärke-, Hartgelatine- oder Weichgelatinekapseln, verarbeiten lässt.

Der Begriff solubilisiert bzw. Solubilisierung eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs oder Wirkstoffgemisches definiert einen Dispersionsvorgang durch Einwirken eines geeigneten Löslichkeitsvermittlers, indem dieser die Dispersionsfähigkeit des Wirkstoffs so weit erhöht, dass eine therapeutisch wirksame Dosis vollständig gelöst oder zumindest durch einen partiellen Lösungsvorgang bioverfügbar wird. Der Begriff Dispersionsfähigkeit definiert ein Mass für die Bildung von Mikroemulsionen, echten molekularen Lösungen der Wirkstoffe und der Hilfsstoffe in Wasser sowie von kolloidalen Lösungen, z.B. Lösungen aus Assoziationskolloiden oder Molekülkolloiden, die klar bzw. opaleszierend sind, und gegebenenfalls nach Filtrieren, insbesondere mit sterilen Filtern mit ca. 5-10 µm Porendurchmesser, keinerlei Feststoffpartikel aufweisen, oder z.B. mizellare Lösungen oder Sphärokolloide, die nur in der Ultrazentrifuge abtrennbar sind. Die Dispersionsfähigkeit kann z.B. in mg oder mMol pro Liter Wasser angegeben werden.

Ein in Wasser schwerlöslicher pharmazeutischer Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch besitzt eine Löslichkeit in Wasser kleiner als 500 mg/1000 ml, vorzugsweise kleiner als 200 mg/ml.

Besonders geeignete schwerlösliche Wirkstoffe sind Immunsuppressiva mit Makrolidstruktur, z.B. Cyclosporin A, Cyclosprin G, Rapamycin, Tacrolimus, Deoxyspergualin, Mycophenolate-Mofetil, Gusperimus, nicht-steroidale Antiphlogistika, z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen bzw. S(+)-Ibuprofen, Indomethacin, Diclofenac, Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Felbinac, Sulindac, Etodolac, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Nabumeton; Dihydropyridinderivate mit kardiovaskulärer Wirkung, z.B. Nifedipin, Nitrendipin, Nimodipin, Nisoldipin, Isradipin, Felodipin, Amlodipin, Nilvadipin, Lacidipin, Benidipin, Masnidipin, Furnidipin, Niguldipin, Neuraltherapeutika, z.B. α-Liponsäure, Muramylpeptide, z.B. Muramyldipeptid oder -tripeptid, Romurtid, fettlösliche Vitamine,

z.B. Vitamin A, D, E oder F; Alkaloide, z.B. Vincopectin, Vincristin, Vinblastin, Reserpin, Codein, Mutterkorn-Alkaloide, z.B. Bromocriptin, Dihydroergotamin, Dihydroergocristin; Antitumormittel, z.B. Chlorambucil, Etoposid, Teniposid, Idoxifen, Tallimustin, Teloxantron, Tirapazamin, Carzelesin, Dexniguldipin, Intoplicin, Idarubicin, Miltefosin, Trofosfamid, Teloxantrone, Melphalan, Lomustin, 4,5-Bis(4'fluoranilino)-phthalimid; 4,5-Dianilinophthalimid.; Immunmodulatoren, z.B. Thymoctonan, Prezatid-Kupferacetat; Antiinfektiva, z.B. Erythromycin, Daunorubicin, Gramicidin, Doxorubicin, Amphotericin B, Gentamycin, Leucomycin, Streptomycin, Ganefromycin, Rifamexil, Ramoplanin, Spiramycin; Antimykotika, z.B. Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol; H2-Rezeptorantagonisten, z.B. Famotidin, Cimetidin, Ranitidin, Roxatidin, Nizatidin, Omeprazol, Proteinkinase-Hemmer, z.B. N-[4-Methyl-3-(4-pyridin-3--ylpyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamid, N-Benzyol-staurosporin; HIV-1-Protease-Inhibitoren, z.B. BOC-Phe^{c}Phe-Val-Phe-Morpholin oder sein O-[2-(2-methoxyethoxy)-acetoxy]-Derivat; Leukotrien-Antagonisten, z.B. N-[4-(5-Cyclopentyloxy-carbonylamino-1-methylindol-3-ylmethyl)-3-methoxybenzoyl]-2-vinyloxy]-benzolsulfonamid.

Besonders bevorzugt sind Cyclosporine, Rapamycin, Tacrolimus, Deoxyspergualin, Mycophenolat-Mofetil, Nifedipin, Nimodipin, Etoposid, Ibuprofen und α-Liponsäure.

Statt des als freie Säure oder in basischer Form vorliegenden Wirkstoffs selbst kann in der pharmazeutischen Zusammensetzung der Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorhanden sein, z.B. als Hydrobromid, Hydrochlorid, Mesylat, Acetat, Succinat, Lactat, Tartrat, Fumarat, Sulfat, Maleat, etc..

Die Konzentration des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination ist durch die zu applizierende Dosis festgelegt. Sie kann 1 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere 5 bis 12 Gew.-%, betragen, bezogen auf das Gewicht der Träger-zusammensetzung.

Die Trägerzusammensetzung für einen der genannten Wirkstoffe oder für eine Wirkstoffkombination ist wie folgt definiert:

Die Forderung "im wesentlichen rein" mit Bezug auf eine in der Trägerzusammensetzung vorhandene Komponente definiert einen Reinheitsgrad höher als 90 %, vorzugsweise höher als 95 %, dieser Komponente vor ihrem Vermischen mit den anderen Komponenten

der Trägerzusammensetzung. Vorzugsweise hat eine als "im wesentlichen rein" definierte Komponente eine einheitlich definierte Struktur und Zusammensetzung.

Als Gemisch vorliegende Komponenten in der Trägerzusammensetzung können Gemische von Naturstoffen sein, deren Zusammensetzung vom Rohstoff selbst, seiner Isolierung und seiner Weiterverarbeitung bedingt ist. Die Bestandteile solcher Gemische sind in den Spezifikationen des Herstellers angegeben.

Der Polyglycerinfettsäureester der Komponente a) besteht aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch verschiedener Polyglycerinfettsäureester, worin der Polyglyceringrundkörper vorzugsweise bis einschliesslich 10 Glycerineinheiten enthält, welche mit 1-10 Säureresten von gesättigten oder ungesättigten Carbonsäuren und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen verestert sind.

Der Säurerest einer gesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen, welcher den Polyglyceringrundkörper verestert, ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl.

Der Säurerest einer ungesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen, welcher den Polyglyceringrundkörper verestert, ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen und weist 1 Doppelbindung auf, z.B. 9-cis-Dodecenoyl, 9-cis-Tetradecenoyl, 9-cis-Hexadecenoyl oder 9-cis-Octadecenoyl.

Für die genannten Säurereste sind auch die in Klammern angegebenen Bezeichnungen gebräuchlich:

Für die genannten Säurereste sind ausserdem folgende Bezeichnungen gebräuchlich: 9-cis-Dodecenoyl (Lauroleoyl), 9-cis-Tetradecenoyl (Myristoleoyl), 9-cis-Hexadecenoyl (Palmitoleoyl), 6-cis-Octadecenoyl (Petroseloyl), 6-trans-Octadecenoyl (Petroselaidoyl), 9-cis-Octadecenoyl (Oleoyl), 9-trans-Octadecenoyl (Elaidoyl), 11-cis-Octadecenoyl (Vaccenoyl), 9-cis-Icosenoyl (Gadoleoyl), n-Dodecanoyl (Lauroyl), n-Tetradecanoyl (Myristoyl), n-Hexadecanoyl (Palmitoyl), n-Octadecanoyl (Stearoyl), n-Icosanoyl (Arachidoyl).

Geeignete Polyglycerinfettsäureester mit einheitlich definierter Struktur sind

beispielsweise (in engl.Bezeichnung) diglycerol monocaprate, diglyceryl monolaurate, diglycerol diisostearate, diglycerol monoisostearate, diglycerol tetrastearate (polyglyceryl 2-tetrastearate), triglycerol monooleate (polyglyceryl 3-monooleate), triglycerol monolaurate, triglycerol monostearate (polyglyceryl 3-stearate), triglycerol monoisosterate, hexaglycerol dioleate (polyglycerol 6-dioleate), hexaglycerol distearate (polyglycerol 6-distearate), decaglycerol dioleate (polyglycerol 10-dioleate), decaglycerol tetraoleate (polyglycerol 10-tetraoleate), decaglycerol decaoleate (polyglycerol 10-decaoleate), decaglycerol decastearate (polyglycerol 10-decastearate). In Klammern ist die CTFA-Nomenklatur angegeben. Diese Produkte sind kommerziell unter den Wortzeichen Caprol® (Warenzeichen der Fa.Karlshamns USA Inc., Columbus Ohio) erhältlich. Exakte Produktbezeichnungen: CAPROL 2G4S, 3GO, 3GS, 6G2O, 6G2S, 10G2O, 10G4O, 10G10O, 10G10S. Weitere Produkte sind unter den Bezeichungen DGLC-MC, DGLC-ML, DGLC-DISOS, DGLC-MISOS, TGLC-ML und TGLC-MISOS bei der Fa. Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover erhältlich.

Das Gemisch verschiedener Polyglycerinfettsäureester ist unter Bezeichnungen wie decaglycerol mono-, di-oleate, polyglycerol ester of mixed fatty acids, Polyglycerolester der Fettsäuren, polyglycerol caprate, cocoate, laurate, lanolinate, isostearate oder rizinolate definiert und kommerziell unter den Wortzeichen Triodan® und Homodan®(Warenzeichen der Fa. Grindsted Products, Grindsted Dänemark), exakte Produktbezeichnungen: TRIODAN 20, 55, R90 und HOMODAN MO, Radiamuls® (Warenzeichen der Fa. Petrofina (FINA), Bruxelles Belgien), exakte Produktbezeichnung RADIAMULS Poly 2253, der Bezeichnung CAPROL PGE 860 oder ET, oder den Wortzeichen Plurol®(Warenzeichen Gattefossé Etablissements, Saint-Priest, Frankreich), exakte Produktbezeichnung PLUROL Stearique WL 1009 oder PLUROL Oleique WL 1173, erhältlich. Weitere Produkte sind unter den Bezeichungen PGLC-C 1010 S, PGLC-C 0810, PGLC-C 1010/S, PGLC-L T 2010, PGLC-LAN 0510/S, PGLC-CT 2010/90, PGLC-ISOS T UE, PGLC-R UE, PGLC-ISOS 0410 bei der Fa. Solvay Alkali GmbH, D-3002 Hannover erhältlich.

Die genannten Polyglycerinfettsäureester erfüllen die im Foodchemical Codex FCC III unter "Monographs" auf S.232 genannten Angaben hinsichtlich "Description", "Requirements" und "Tests". Es gelten insbesondere die von den genannten Herstellern publizierten Produktbeschreibungen mit den Angaben auf Datenblättern für das betreffende Produkt, insbesondere Spezifikationen wie Gehalt an Monoester, Tropfpunkt, Freies Glycerol, Freie Fettsäure, Jodzahl, Form, Antioxidantien, HLB-Wert,

Eigenschaften und Haltbarkeit.

Die genannten Polyglycerinfettsäureester erfüllen insbesondere die Anforderungen gemäss Nummer E 475 der EG-Lebensmittelzusatzstoffverordnung (EG-Richtlinie 74/329) sowie der Verordnung der U.S. FDA Code 21 CFR §172.854.

Der Sorbitanfettsäureester der Komponente a) besteht vorzugsweise aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch verschiedener Sorbitanfettsäureester, worin der Sorbitangrundkörper mit 1-3 Säureresten einer gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen Carbonsäure und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen verestert ist.

Der Säurerest einer gesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen, welcher den Sorbitangrundkörper verestert, ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B. n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl oder n-Octadecanoyl.

Der Säurerest einer ungesättigten Carbonsäure mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen ist vorzugsweise geradkettig mit 12, 14, 16 und 18 C-Atomen, z.B Oleoyl.

Geeignete Sorbitanfettsäureester sind insbesondere Sorbitan-Monolaurat, -Monopalmitat, -Monostearat, -Tristearat, -Monooleat, -Sesquioleat und -Trioleat. Diese Produkte sind kommerziell unter den Wortzeichen Span® (Warenzeichen der Fa.Atlas, Wilmington USA), exakte Produktbezeichnungen: SPAN 20, 40, 60, 65, 80 und 85, Arlacel® (Warenzeichen der Fa.Atlas), exakte Produktbezeichnungen: ARLACEL 20, 40, 60, 80, 83, 85 und C, Crill® (Warenzeichen der Fa. Croda Chemicals Ltd., Cowick Hall, Snaith Goole GB), exakte Produktbezeichnungen: CRILL 1, 3 und 4, Dehymuls® (Warenzeichen der Fa. Henkel, Düsseldorf DE), exakte Produktbezeichnungen: DEHYMULS SML, SMO, SMS, SSO, Famodan® (Warenzeichen der Fa. Grindsted Products, Grindsted Dänemark), exakte Produktbezeichnungen: FAMODAN MS und TS, Capmul® (Warenzeichen der Fa.Karlshamns USA Inc., Columbus Ohio), exakte Produktbezeichnungen: CAPMUL S und O, Radiasurf® (Warenzeichen der Fa.Petrofina (FINA), Bruxelles Belgien), exakte Produktbezeichnungen: RADIASURF 7125, 7135, 7145 und 7155, erhältlich.

Die genannten Sorbitanfettsäureester und die genannten Polyglycerinfettsäureester erfüllen die in der Britischen Pharmakopöe (spezielle Monographie) oder Ph.Helv.VI

genannten Angaben. Es gelten insbesondere die von den genannten Herstellern publizierten Produktbeschreibungen mit den Angaben auf Datenblättern für das betreffende Produkt, insbesondere Spezifikationen wie Form, Farbe, HLB-Wert, Viskosität, Steigschmelzpunkt und Löslichkeit.

Die Komponente a) besitzt einen HLB-Wert kleiner als 10. Sie ist in der Trägerzusammensetzung in einem Mengenanteil von 10-50 Gew.-%, bevorzugt 15-40 Gew.-%, vorzugsweise 15-20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Trägerzusammensetzung, vorhanden. Die Komponente a) kann auch aus Produktgemischen der genannten Polyglycerinfettsäureester untereinander oder Produktgemischen der genannten Sorbitanfettsäureester untereinander oder Produktgemischen der genannten Polyglycerinfettsäureester mit den genannten Sorbitanfettsäureestern bestehen.

Ein pharmazeutisch gebräuchliches Öl b) ist ein Triglycerid natürlichen Ursprungs oder ein synthetisches oder halbsynthetisches, im wesentlichen reines Triglycerid. Bevorzugt ist ein Triglycerid natürlichen Ursprungs, worin das Glycerin durch Säurereste von gesättigten oder ungesättigten Carbonsäuren mit gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen verestert ist. Solche Säurereste sind weiter vorn definiert, z.B. n-Dodecanoyl, n-Tetradecanoyl, n-Hexadecanoyl, n-Octadecanoyl oder Oleoyl.

Geeignete Triglyceride natürlichen Ursprungs sind z.B. Erdnuss-, Sesam-, Sonnenblumen-, Oliven-, Maiskeim-, Soja-, Rizinus-, Baumwollsamen-, Raps-, Distel-, Traubenkern-, Fisch- oder Neutralöl.

Die Komponente b) ist in der Trägerzusammensetzung in einem Mengenanteil von ca. 5-40 Gew.-%, vorzugsweise 10-35 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Trägerzusammensetzung, vorhanden. Die Komponente b) kann auch aus Produktgemischen der genannten pharmazeutisch gebräuchlichen Öle bestehen.

Das nicht-ionische Tensid der Komponente c) mit einem HLB-Wert grösser als 10 ist vorzugsweise ein amphiphiler Stoff, dessen hydrophiler Bestandteil aus Polyethylenoxid besteht, wobei das mittlere Molekulargewichts des Polyethylenoxidanteils ca. 600-2500 beträgt, entsprechend 15-60 Ethylenoxideinheiten.

Geeignete nicht-ionische Tenside sind beispielsweise Reaktionsprodukte von natürlichem

oder hydriertem Rizinusöl und Ethylenoxid. Solche Produkte sind z.B. kommerziell unter den Warenzeichen Cremophor®, Niccol® und Emulgin® erhältlich. Geeignete nicht-ionische Tenside sind ebenfalls Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Polysorbate), z.B. POE-(20)-sorbitanmonolaurat, POE-(20)-sorbitanmonopalmitat, POE-(20)-sorbitantristearat, POE-(20)-sorbitanmonooleat oder POE-(20)-sorbitantrioleat sowie Polyoxyethylenfettsäureester, z.B. POE-(20, 30, 40, 50)-stearat. Solche Produkte sind z.B. kommerziell unter den Warenzeichen Tween® und Myrj® erhältlich.

Die Komponente c) ist in der Trägerzusammensetzung in einem Mengenanteil von ca. 10-50 Gew.-%, vorzugsweise 20-45 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Trägerzusammensetzung, vorhanden. Die Komponente c) kann auch aus Produktgemischen der genannten pharmazeutisch gebräuchlichen, nicht-ionischen Tenside bestehen.

Geeignete pharmazeutisch annehmbare, zusätzliche Hilfsstoffe werden der Trägerzusammensetzung in der Menge zugesetzt, dass sie sich mit den Mengen der Komponenten a), b) und c) sowie dem Wirkstoff oder der Wirkstoffkombination zu 100 Gew.-% ergänzen. Zusätzliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0 % bis ca.75 Gew.-% in der Trägerzusammensetzung vorhanden sein. Zusätzliche Hilfsstoffe sind durch die Wahl der pharmazeutischen Darreichungsform bedingt. Für flüssige Darreichungsformen wie Tropfen, Suspensionen oder Kapselfüllungen setzt man pharmazeutisch zulässige, übliche Verdünnungsmittel hinzu, wie Ethanol, Propanol, Isopropanol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Glycerin oder Wasser oder Gemische davon.

Ferner kann man übliche Hilfsstoffe hinzusetzen, z.B. Konservierungsmittel, z.B. Benzylalkohol, Ethanol, p-Hydroxybenzoesäureester, Sorbinsäure, Antioxidantien, z.B. Tocopherole, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat; Stabilisatoren, z.B. Citronensäure, Weinsäure, EDTA, Geschmacksstoffe oder Aromastoffe.

Für Kapselfüllungen von Gelatinekapseln eignen sich übliche Konsistenzmittel oder Weichmacher zum Erhalt einer stabilen Gelatinehülle. Solche Hilfsstoffe sind z.B. Sorbit, Sorbitan, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose oder kolloidales Siliciumdioxid.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung der weiter vorn

definierten pharmazeutischen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Komponenten a), b) und c) und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe in beliebiger Reihenfolge miteinander vermischt, in diesem Gemisch den in Wasser schwerlöslichen pharmazeutischen Wirkstoff dispergiert und gewünschtenfalls die Dispersion in eine geeignete, oral verabreichbare Form bringt.

Das Dispergieren des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination kann nach dem Vermischen der Komponenten a), b) und c) sowie der übrigen Hilfsstoffe erfolgen. Alternativ kann man den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination in einer einzelnen Komponente oder einem Gemisch von zwei der genannten Komponenten dispergieren und die restlichen Komponenten hinzufügen. Solubilisierungs- bzw. Dispersionsvorgänge kann man durch Erwärmen von Einzelkomponenten oder Mischungen davon beschleunigen. Bevorzugt sind Reaktionsbedingungen, welche die Bildung einer kolloid dispersen Phase begünstigen.

In Gegenwart von sauerstoffempfindlichen Wirkstoffen führt man das Verfahren unter Schutzgasatmosphäre durch, z.B. unter Stickstoff, Helium oder Argon. Zuvor kann man in den flüssigen Komponenten vorhandenen Sauerstoff durch Anlegen von Unterdruck, z.B. 50-100 mbar, oder mittels Behandlung mit Ultraschall, entfernen. Für das genannte Verfahren eignet sich ein Reaktionsbehälter mit Doppelwand und Rührwerk.

Die Überführung in eine oral verabreichbare Darreichungsform erfolgt in an sich bekannter Weise. Zur Herstellung von oralen flüssigen Darreichungsformen wie Tropfen, Suspensionen, Emulsionen etc. bedient man sich der üblichen in Standardwerken wie Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis oder Remington's Pharmaceutical Sciences angegebenen Methodik.

Kapseln sind vorzugsweise Steckkapseln aus Gelatine, welche gegebenenfalls unter Zusatz von Glycerin oder Sorbit hergestellt werden, und sich durch Einwirken von Magensaft ohne zeitliche Verzögerung auflösen. Alternativ sind Kapseln aus Stärke verwendbar, z.B. die unter dem Warenzeichen Capill® der Fa. Capsugel/Warner Lambert erhältliche Handelsware. Kapseln können weitere Hilfs- und Füllstoffe wie Lactose, Stärke, Gleitmittel, wie Stärke oder Magnesiumstearat, beigemischt sein. In weichen Kapseln können zusätzlich Flüssigkeiten wie Lecithin, Fette, Öle, Paraffinöl oder flüssiges Polyethylenglycol enthalten sein. Geeignet sind, abhängig von der Dosierung, Steckkapseln der Grössen 0-4, vorzugsweise 0-2. Es eignet sich die Handelsware der

Firmen Shionogi, Capsugel oder Scherer.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne ihren weiter vorn definierten allgemeinen Umfang zu beschränken. Die genannten Wirkstoffe sind repräsentativ für sämtliche weiter vorn genannten Wirkstoffe. Temperaturangaben in Grad Celsius.

Beispiel 1

Rezeptur zur Abfüllung in Weichgelatinekapseln; Mengenangaben in mg pro fertiger Kapsel, Weichgelatinekapselformat: 22 minims oblong.

1	Ciclosporin A (USP XXII/Pharm.Eur.)	100,0
2	POE-(40)-hydriertes Rizinusöl (CREMOPHOR RH 40, NICCOL HCO 40, SIMULSOL 1293)	400,0
3	Di/tri/tetraglycerolfettsäureester (FCC/ TRIODAN 20)	238,0
4	Sesamöl (DAB 10)	160,0
5	alpha-Tocopherol (DAB 10)	2,0
6	Ethanol (DAB 10)	100,0

Die Bestandteile 2-4 werden unter Erwärmen auf 40° in einem Edelstahlkessel mit Rührer vermischt. Danach wird die Lösung durch Anlegen von Unterdruck entgast. Zur klaren Lösung fügt man das Antioxidans 5 hinzu und dispergiert danach darin den Wirkstoff Ciclosporin A. Nach Zugabe des Ethanols rührt man den gesamten Ansatz bis zum Erhalt einer klaren Lösung. Nach Abkühlen auf ca.20° füllt man diese in Weichgelatinekapseln. Zum Ausgleich von Verdunstung enthält der Ansatz gegenüber obiger Rezeptur eine um 30-60 mg erhöhte Menge Ethanol.

Die Wandungen der Weichgelatinekapseln enthalten zusätzlich zur Gelatine Hilfsstoffe, welche die Konsitenz beeinflussen, z.B. Glycerin und/oder Propylenglycol oder Sorbit und/oder Mannit. Die Wandungen können zusätzlich Pigmente oder Farbstoffe enthalten, z.B. Titandioxid, Eisenoxid, Chinolingelb, oder Cochenillerot A.

Beispiel 2

Rezeptur zur Abfüllung in Hartgelatinekapseln oder Stärkekapseln; Mengenangaben in kg pro Ansatz.

1	Nifedipin (DAB 10)	20,0
2	POE-(20)-sorbitanmonooleat (Polysorbat 20 Pharm.Eur., TWEEN 20)	168,0
3	Triglycerol-mono/dioleat (FCC - CAPROL 3GO)	28,0
4	Neutralöl (MIGLYOL 812, CAPTEX 300/400)	84,0

Alle Bestandteile der Rezeptur werden in einem doppelwandigen Heizkessel mit 300 l Fassungsvolumen bei 45° vermischt und bis zum Erhalt einer klaren Lösung gerührt. Jeweils 300 mg der klaren, abgekühlten Lösung werden in Hartgelatinekapseln der Grösse 1 abgefüllt, welche mit Titandioxid/Eisenoxid opakisiert sind.

Die gefüllten Kapseln werden mit einer Banderolle versehen. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Nifedipins sind sämtliche Verarbeitungsschritte unter Ausschluss von Tageslicht durchzuführen.

Beispiel 3

Rezeptur zur Abfüllung in Glasflasche. Die Formulierung eignet sich zur oralen Verabreichung als Tropflösung, welche in einer braunen 40 ml Tropfflasche abgefüllt wird. Mengenangaben in Gramm.

1	Nimodipin	3,0
2	POE-(60)-hydriertes Rizinusöl (CREMOPHOR RH 60, NICCOL HCO 60, SIMULSOL 1294)	15,0
3	Sorbitanmonolaurat (BPC 1973, SPAN 20)	8,5
4	Sonnenblumenöl (DAB 10)	8,5
5	Propylenglycol	5,0

Die Herstellung der Lösung erfolgt analog Beispiel 2.

Beispiel 4

Rezeptur zur Abfüllung in Weichgelatinekapseln; Mengenangaben in mg pro fertiger Kapsel, Weichgelatinekapselformat: 4 minims oblong.

1	Tacrolimus	10,0
2	POE-(35)-Rizinusöl (CREMOPHOR EL)	72,0
3	Sorbitanmonooleat (SPAN 80)	72,0
4	Neutralöl	32,0
5	alpha-Tocopherol	1,0
6	Propylenglycol (DAB 10)	5,0

Die Herstellung der Kapseln erfolgt analog Beispiel 1. Als Konsistenzgeber für die Kapselwand ist besonders Propylenglycol geeignet.

Beispiel 5

Rezeptur zur Abfüllung in Hartgelatinekapseln; Mengenangaben beziehen sich auf die Füllung einer Kapsel der Grösse O.

1	alpha-Liponsäure	100,0
2	POE-(40)-stearat (US/NF, MYRJ 52 S)	80,0
3	Tetraglycolstearat (FCC, TRIODAN 55)	215,0
4	Sesamöl	160,0
5	Butylhydroxyanisol	0,5

Die Herstellung der Lösung erfolgt analog Beispiel 2. Dabei ist zusätzlich die Sauerstoff-Empfindlichkeit der Liponsäure zu beachten.

Beispiel 6

Rezeptur zur Abfüllung in Weichgelatinekapseln; Mengenangaben in mg pro fertiger Kapsel, Weichgelatinekapselformat: 6 minims, oblong.

1	Rapamycin	20,0
2	POLYSORBAT 80 (TWEEN 80)	150,0
3	Sorbitanmonoleat	25,0
4	Neutralöl	75,0
5	Ascorbylpalmitat	0,5
6	Benzylalkohol (DAB 10)	5,0

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1, wobei der Benzylalkohol als letzter Bestandteil hinzugefügt wird.

Beispiel 7

Rezeptur zur Abfüllung in Weichgelatinekapseln; Mengenangaben in mg pro fertiger Kapsel.

1	Etoposid	100,0
2	POE-(40)-hydriertes Rizinusöl	400,0
3	Di-/tri-/tetraglycerollaurat (TGLC-Laurat T2010 Solvay Alkali GmbH)	160,0
4	Maisöl	230,0
5	Ethanol	100,0

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Beispiel 8

Rezeptur zur Abfüllung in Weichgelatinekapseln; Mengenangaben in mg pro fertiger Kapsel, Weichgelatinekapselformat: 9,5 minims, oblong.

1	S(+)-Ibuprofen	100,0
2	POLYSORBAT 60 (TWEEN 60)	210,0
3	Hexaglyceroldioleat (CAPROL 6G2O)	130,0
4	Rizinusöl (DAB 10)	60,0

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Solubilisierung eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs, wobei Cyclosporine ausgenommen sind, in einer Trägerzusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerzusammensetzung die Komponenten:

a) ca.10-50 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden Co-Tensids, mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht kleiner als 10 (HLB-Wert nach Griffin), ausgewählt aus der Gruppe Polyglycerinfettsäureester und Sorbitanfettsäureester;

b) ca.5-40 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden pharmazeutisch gebräuchlichen Öls, welches ein Triglycerid als wesentliche lipophile Komponente enthält; und

c) ca.10-50 Gew.-%, bezogen auf die Trägerzusammensetzung, eines im wesentlichen reinen, oder als Gemisch vorliegenden nicht-ionischen Tensids mit einem HLB-Wert grösser als 10;

und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthält.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zur Solubilisierung von ca.1-30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Trägerzusammensetzung, eines schwerlöslichen Wirkstoffs mit einer Löslichkeit kleiner als 500 mg/1000 ml in reinem Wasser.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 zur Solubilisierung eines schwerlöslichen Wirkstoffs ausgewählt aus der Gruppe Rapamycin, Tacrolimus, Deoxyspergualin, Mycophenolat-Mofetil, Nifedipin, Nimodipin, Etoposid, und Ibuprofen.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch eines Polyglycerinfettsäureesters besteht, worin der Polyglyceringrundkörper bis einschliesslich 10 Glycerineinheiten enthält, welche mit 1-10 Säureresten von gesättigten oder ungesättigten Carbonsäuren und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen verestert sind.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) als Polyglycerinfettsäureester im wesentlichen reines Polyglyceryl-2-Tetrastearat, -3-Monooleat, -3-Stearat, -6-Dioleat, -6-Distearat, -10-Dioleat, -10-Tetraoleat, -10-Decaoleat oder -10-Decastearat oder Gemische dieser Verbindungen enthält.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) aus einem im wesentlichen reinen oder dem Gemisch eines Sorbitanfettsäureester besteht, worin der Sorbitangrundkörper mit 1-3 Säureresten von gesättigten oder ungesättigten Carbonsäuren und gerader Anzahl von 8-20 C-Atomen verestert ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) als Sorbitanfettsäureester im wesentlichen reines Sorbitan-Monolaurat, -Monopalmitat, -Monostearat, -Tristearat, -Monooleat, -Sesquioleat oder -Trioleat oder Gemische dieser Verbindungen enthält.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente b) als pharmazeutisch gebräuchliches Öl Erdnuss-, Sesam-, Sonnenblumen-, Oliven-, Maiskeim-, Soja-, Rizinus-, Baumwollsamen-, Raps-, Distel-, Traubenkern-, Fisch- oder Neutralöl und die Komponente c) ein nicht-ionisches Tensid mit einem hydrophilen Bestandteil bestehend aus 15-60 Ethylenoxideinheiten enthält.

9. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten a), b) und c) und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare, wasserlösliche Hilfsstoffe in beliebiger Reihenfolge miteinander vermischt, in diesem Gemisch den in Wasser schwerlöslichen pharmazeutischen Wirkstoff dispergiert und gewünschtenfalls die Dispersion in eine geeignete, oral verabreichbare Form bringt.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Dispersion in Stärke-, Hartgelatine- oder Weichgelatinekapseln abfüllt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/EP 94/02248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/48 A61K47/14 A61K47/26 A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	BE,A,676 581 (RICHARDSON-MERREL INC.) 16 August 1966 see claim 1 see page 2, line 9 - page 3, line 18 see page 3, line 26 - page 5, line 13 see examples 1,2 ---	1-10
Y	EP,A,0 274 870 (T.I.L. MEDICAL LTD.) 20 July 1988 see page 3, line 34 - line 35 see page 4, line 19 - line 33 see page 4, line 53 - page 7, line 38 see page 13, line 20 - line 29 --- -/--	1-3,6-10

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 1994	17. 11. 94

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 94/02248

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,93 00891 (THE UPJOHN COMPANY) 21 January 1993 see claim 1 see page 6, paragraph 1 see page 6, paragraph 3 - page 7, paragraph 1 see page 8, paragraph 3 - page 9, paragraph 1	4,5
A	GB,A,2 228 198 (SANDOZ LTD.) 22 August 1990 see example 2f	1-10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No
PCT/EP 94/02248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
BE-A-676581	16-08-66	FR-M-	5530	18-12-67
		GB-A-	1132518	
EP-A-0274870	20-07-88	AU-B-	605812	24-01-91
		AU-A-	8263987	23-06-88
		JP-A-	63277617	15-11-88
		US-A-	4944949	31-07-90
WO-A-9300891	21-01-93	JP-A-	5025037	02-02-93
		AU-A-	2293892	11-02-93
GB-A-2228198	22-08-90	BE-A-	1005236	08-06-93
		CH-A-	680650	15-10-92
		DE-A-	4005190	23-08-90
		FR-A,B	2643262	24-08-90
		JP-A-	2255623	16-10-90
		JP-B-	6011703	16-02-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 94/02248

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/48 A61K47/14 A61K47/26 A61K47/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	BE,A,676 581 (RICHARDSON-MERREL INC.) 16. August 1966 siehe Anspruch 1 siehe Seite 2, Zeile 9 - Seite 3, Zeile 18 siehe Seite 3, Zeile 26 - Seite 5, Zeile 13 siehe Beispiele 1,2 ---	1-10
Y	EP,A,0 274 870 (T.I.L. MEDICAL LTD.) 20. Juli 1988 siehe Seite 3, Zeile 34 - Zeile 35 siehe Seite 4, Zeile 19 - Zeile 33 siehe Seite 4, Zeile 53 - Seite 7, Zeile 38 siehe Seite 13, Zeile 20 - Zeile 29 --- -/--	1-3,6-10

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. Oktober 1994	17. 11. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat es Aktenzeichen
PCT/EP 94/02248

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,93 00891 (THE UPJOHN COMPANY) 21. Januar 1993 siehe Anspruch 1 siehe Seite 6, Absatz 1 siehe Seite 6, Absatz 3 - Seite 7, Absatz 1 siehe Seite 8, Absatz 3 - Seite 9, Absatz 1	4,5
A	GB,A,2 228 198 (SANDOZ LTD.) 22. August 1990 siehe Beispiel 2f	1-10

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat es Aktenzeichen
PCT/EP 94/02248

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
BE-A-676581	16-08-66	FR-M-	5530	18-12-67
		GB-A-	1132518	
EP-A-0274870	20-07-88	AU-B-	605812	24-01-91
		AU-A-	8263987	23-06-88
		JP-A-	63277617	15-11-88
		US-A-	4944949	31-07-90
WO-A-9300891	21-01-93	JP-A-	5025037	02-02-93
		AU-A-	2293892	11-02-93
GB-A-2228198	22-08-90	BE-A-	1005236	08-06-93
		CH-A-	680650	15-10-92
		DE-A-	4005190	23-08-90
		FR-A,B	2643262	24-08-90
		JP-A-	2255623	16-10-90
		JP-B-	6011703	16-02-94